

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①⑪ N° de publication :

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 757 515

②① N° d'enregistrement national :

96 15775

⑤① Int Cl : C 07 D 491/22, A 61 K 31/47 // (C 07 D 491/22,
215:12, 265:00, 207:44, 213:64, 313:00) (C 07 D 491/22,
215:12, 207:44, 213:64, 313:00)

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ FORMES PRODRUGUES ET NOUVEAUX ANALOGUES DE LA CAMPTOTHECINE, LEURS
PROCEDES DE PREPARATION, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

②② Date de dépôt : 20.12.96.

③⑦ Priorité :

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES SCRAS Société par actions
simplifiée — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 26.06.98 Bulletin 98/26.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 05.05.00 Bulletin 00/18.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦② Inventeur(s) : BIGG DENNIS, LAVERGNE
OLIVIER, HARNETT JERRY, ROLLAND ALAIN et
LIBERATORE ANNE MARIE.

⑦③ Titulaire(s) :

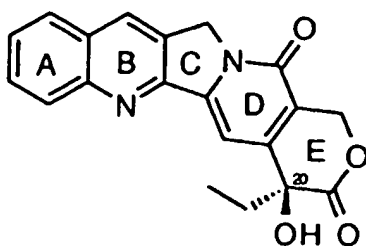
⑦④ Mandataire(s) : BEAUFOR IPSEN.

FR 2 757 515 - B1



Formes prodrogues et nouveaux analogues
de la camptothécine, leurs procédés de préparation,
leur application comme médicaments
et les compositions pharmaceutiques les contenant

- 5 La camptothécine est un composé naturel qui a été isolé pour la première fois des feuilles et de l'écorce de la plante chinoise appelée *camptotheca acuminata* (voir Wall et ses collaborateurs, J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)). La camptothécine est un composé pentacyclique constitué d'un fragment indolizino[1,2-b]quinoléine (cycles A, B, C et D) fusionné avec une α -hydroxylactone à six chaînons (cycle E). Le carbone en position 20, qui porte le groupe α -hydroxy, est asymétrique et confère à la molécule un pouvoir rotatoire. La forme naturelle de la camptothécine possède la configuration absolue "S" au carbone 20 et répond à la formule suivante :



- 15 La camptothécine et ses analogues présentent une activité anti-proliférative dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, comprenant les lignées cellulaires de tumeurs humaines du colon, du poumon et du sein (Suffness, M. et collaborateurs : The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross, A., ed., Vol. 25, p. 73 (Academic Press, 1985)). On suggère que l'activité anti-proliférative de la camptothécine est en relation avec son activité inhibitrice de la topoisomérase I de l'ADN.
- 20 Par ailleurs, la camptothécine et certains de ses analogues ne sont pas hydrosolubles, ce qui rend difficile leur administration par voie parentérale. Il a été préparé des dérivés hydrosolubles de la camptothécine où les cycles A et B portent des substituants salifiables (cf., par exemple, US 4,981,968, US 5,049,668, EP 540,099). Mais ces produits ont révélé une activité antitumorale amoindrie par rapport à celle des dérivés non-
- 25 hydrosolubles. Il a également été préparé d'autres dérivés hydrosolubles de la camptothécines où le groupe hydroxyle de la position 20 est estérifié par un acide portant un radical salifiable, tel que par exemple la glycine (cf. les brevets US No. 4,943,579 et PCT No. WO 96/02546). Ces dérivés sont désignés par l'homme de l'art par le nom de "formes prodrogues" car ils ne sont pas biologiquement actifs en tant que tel, mais
- 30 seulement après une première étape de métabolisation une fois administré au patient. Les

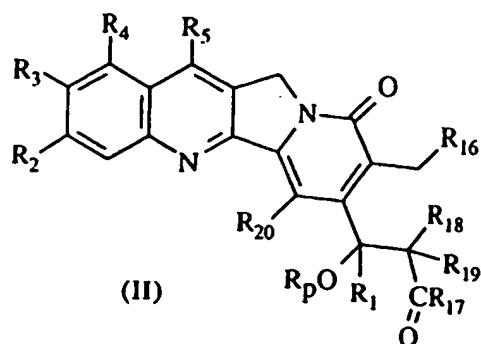
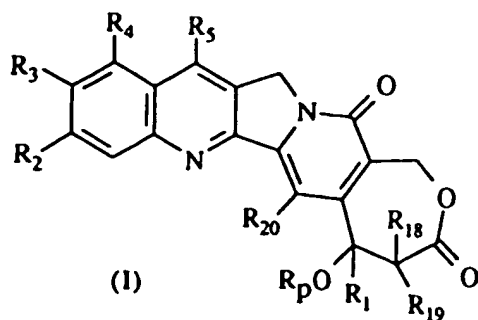
formes prodrogues des analogues α -hydroxylactoniques de la camptothécine ont montré une bonne efficacité anti-tumorale chez l'animal et en clinique, mais accompagnée d'effets secondaires néfastes tels que l'apparition de diarrhées graves qui peuvent mettre en danger la vie du patient. Il est donc nécessaire de développer des analogues hydrosolubles de la camptothécine qui soient plus efficaces et mieux tolérés.

Par ailleurs, il a été indiqué que l' α -hydroxylactone était une exigence absolue à la fois pour l'activité *in vivo* et *in vitro* des camptothécines (Camptothecins : New Anticancer Agents, Putmesil, M., et ses collaborateurs, ed., p. 27 (CRC Press, 1995) ; Wall, M. et ses collaborateurs, Cancer Res. 55:753 (1995); Hertzberg et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 32:715 (1982) et Crow et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 35:4160 (1992)). Cependant, la demanderesse a découvert que les β -hydroxylactones à 7 chaînons ont une activité biologique comparable ou supérieure à celle des α -hydroxylactones (demande PCT non publiée No. FR 96/00980). La présente invention concerne de nouveaux dérivés de cette classe d'analogues de la camptothécine, dans lesquels une β -hydroxylactone à sept chaînons remplace l' α -hydroxylactone naturelle de la camptothécine. On entend par β -hydroxylactone une lactone qui comporte un atome de carbone supplémentaire entre le carbone du carboxyle et le carbone- α portant l'hydroxyle dans α -hydroxylactone.

Deux solutions ont été choisies afin d'augmenter l'hydrosolubilité des analogues de la camptothécine : la première consiste à greffer une oxazine sur le cycle A de la molécule, et la seconde à concevoir des formes prodrogues en acétylant la fonction hydroxy de la β -hydroxylactone.

Plus précisément, parmi cette nouvelle classe d'analogues de la camptothécine, les composés selon la présente invention sont soit des analogues modifiés par fixation d'un cycle oxazine sur les carbones 10 et 11, soit des formes prodrogues dans lesquels une β -hydroxylactone remplace l' α -hydroxylactone naturelle de la camptothécine. Les composés de la présente invention sont donc des β -hydroxylactones analogues de la camptothécine sur lesquelles on a greffé un cycle oxazine ou des prodrogues hydrosolubles et présentent une activité biologique puissante qui est inattendue au regard de l'état de l'art antérieur.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule (I) ou (II) :



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

5 R_1 représente un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyl inférieur, un haloalkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur;

10 R_2 , R_3 et R_4 représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkényle inférieur, cyano, cyano alkyle inférieur, nitro, nitro alkyle inférieur, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur, $(CH_2)_mNR_6R_7$, $(CH_2)_mOR_6$, $(CH_2)_mSR_6$, $(CH_2)_mCO_2R_6$, $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $O(CH_2)_mNR_6R_7$, $OC(O)NR_6R_7$, $OC(O)(CH_2)_mCO_2R_6$, ou $(CH_2)_n[N=X]$, $OC(O)[N=X]$, $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$ (dans lequel $[N=X]$, dans cette invention, 15 représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons avec l'atome d'azote N, qui est un membre du groupe hétérocyclique, et X représente les membres restants, nécessaires pour compléter le groupe hétérocyclique, sélectionnés parmi le groupe constitué de O, S, CH_2 , CH, N, NR_9 et COR_{10}), aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, substitué une à quatre fois sur le groupe aryle ou l'hétérocycle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkylamino inférieur, haloalkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur) ou bien R_2 et R_3 ou R_3 et R_4 forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle les éléments de la chaîne sont sélectionnés parmi le groupe constitué de CH, CH_2 , O, S, N ou NR_9 ;

25 R_5 représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, alkyle inférieur sulphonyl alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro, 30

- $(CH_2)_m C(O)R_8$, $(CH_2)_m NR_6 C(O)R_8$, $(CH_2)_m NR_6 R_7$,
 $(CH_2)_m N(CH_3)(CH_2)_n NR_6 R_7$, $(CH_2)_m OC(O)R_8$, $(CH_2)_m OC(O)NR_6 R_7$,
 $(CH_2)_m S(O)_q R_{11}$, $(CH_2)_m P(O)R_{12}R_{13}$, $(CH_2)_2 P(S)R_{12}R_{13}$, ou
 $(CH_2)_n [N=X]$, non substitué ou substitué par un alkyle inférieur
5 $OC(O)[N=X]$, $(CH_2)_m OC(O)[N=X]$, aryle ou aryle alkyle inférieur
substitué (c'est-à-dire une à quatre fois sur le groupe aryle ou hétéroaryle)
ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo,
nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle
inférieur, alkoxy inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
10 R_6 et R_7 représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle
inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur,
cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy
inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle
15 inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou
non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro,
amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle
inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
 R_8 représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, amino, alkyle
— inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle
20 inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur,
alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur,
ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois
sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un
alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle
25 inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur
alkyle inférieur;
 R_9 représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle, ou aryle
substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle
inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur,
30 hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle
inférieur;
 R_{10} représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur,
aryle, ou aryle substitué (c'est-à-dire, présentant un à quatre substituants
sur le groupe aryle) par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical
alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, ou alkoxy
35 inférieur alkyle inférieur;
 R_{11} représente un alkyle inférieur, aryle, $(CH_2)_m OR_{14}$, $(CH_2)_m SR_{14}$,
 $(CH_2)_2 NR_{14}R_{15}$ ou $(CH_2)_m [N=X]$;

- R₁₂ et R₁₃ représentent, indépendamment, un alkyle inférieur, aryle, alkoxy inférieur, aryloxy ou amino;
- R₁₄ et R₁₅ représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur ou aryle;
- R₁₆ représente H ou OR₂₁;
- 5 R₁₇ représente OR₆ ou NR₆R₇;
- R₁₈ et R₁₉ représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy;
- R₂₀ représente H ou halo;
- R₂₁ représente H, un alkyle inférieur, CHO ou C(O)(CH₂)_mCH₃;
- 10 R_p représente H ou un groupe facilement clivable choisi de préférence parmi les groupes répondant à la formule C(O)-(A₁)-N-R₂₂-R₂₃, dans lequel A₁ représente un radical alkylène linéaire ou ramifié et éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxy libre, estérifié ou salifié, halogène, carboxy libre, estérifié ou salifié, amino, mono ou
- 15 dialkylamino, tandis que R₂₂ et R₂₃ représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois
- 20 sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur; ou bien R₂₂ et R₂₃ forment ensemble un cycle à 5, 6 ou 7 chaînons éventuellement substitué, comprenant éventuellement un autre
- 25 hétéroatome choisi parmi O, N, S;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6;
- n est 1 ou 2; et
- q représente un nombre entier de 0 à 2; et [N≡X] représente un groupe
- 30 hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, X représentant la chaîne nécessaire pour compléter ledit groupe hétérocyclique et sélectionnée dans le groupe constitué de O, S, CH₂, CH, N, NR₉ et COR₁₀;
- étant entendu que lorsque R_p est un atome d'hydrogène, R₃ et R₄ forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
- 35 Tel qu'il est utilisé ici, le terme inférieur en référence aux groupes alkyle, alkylthio et alkoxy désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés, linéaires, ou ramifiés, comportant de 1 à 6 carbones, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, méthylthio, éthylthio, méthoxy et éthoxy. En référence aux groupes alkényle ou alkynyle, le terme inférieur désigne des groupes comportant 2 à 6 atomes de
- 40 carbone et une ou plusieurs doubles ou triples liaisons, comme par exemple les groupes

vinyle, allyl, isopropényle, pentényle, hexanyle, propényle éthyne, propynyle et butynyle. Le terme cycloalkyle désigne un cycle de 3 à 7 carbones, comme par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Le terme aryl désigne un composé hydrocarboné mono-, di ou tricyclique avec au moins un cycle

5 aromatique, chaque cycle contenant au maximum 7 chaînons, comme par exemple phényle, naphtyle, anthracyle, biphényle ou indényle. Le terme halo signifie chloro, bromo, iodo ou fluoro. Les radicaux correspondant aux expressions halo alkyle inférieur, cyano alkyle inférieur, nitro alkyle inférieur, amido alkyle inférieur, hydrazino alkyle inférieur, azido alkyle inférieur, aryle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy

10 inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, et alkyle inférieur sulphonyle alkyle inférieur sont substitués, respectivement, par un à trois groupes halo, cyano, nitro, amido, hydrazino, azido, aryle, hydroxy, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur ou sulphonyle inférieur. Le radical alkyle inférieur amino peut contenir un ou deux groupes alkyle inférieur, et représenter par exemple NHCH_3 , NHCH_2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, ou

15 $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Le terme hydroxy libre, estérifié, étherifié ou salifié fait référence aux groupes OH, OCOR_{26} , OR_{27} et au sel de l'alcoolate.

Les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire sous les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux

— formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges

20 racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

Pour ce qui concerne les formes prodrogue de l'invention (celles pour lesquelles R_p n'est pas un atome d'hydrogène), on préfère les produits de formule générale I.

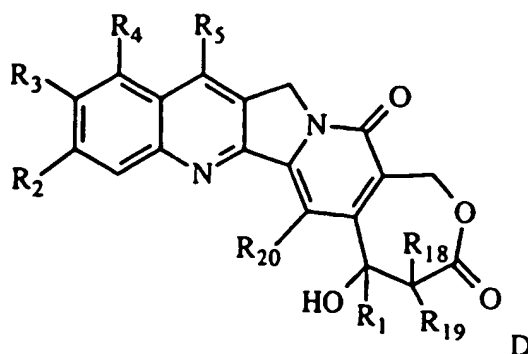
25 Des exemples de camptothécines substituées, utilisées comme produits de départ, peuvent être trouvés dans les brevets américains Nos. 4 473 692, 4 604 463, 4 894 956, 5 162 532, 5 395 939, 5 315 007, 5 264 579, 5 258 516, 5 254 690, 5 212 317 et 5 341 745, les demandes de brevet PCT Nos. US91/08028, US94/06451, US90/05172, US92/04611, US93/10987,

30 US91/09598, EP94/03058 et EP95/00393 et les demandes de brevets européens Nos. 325 247, 495 432, 321 122 et 540 099.

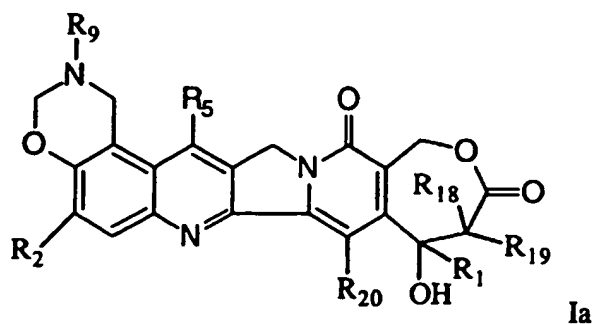
Pour les composés comportant un cycle oxazine :

- l'on traite avec une amine primaire, dans les conditions de Mannich, un composé β -hydroxylactonique de formule générale D

- 7 -



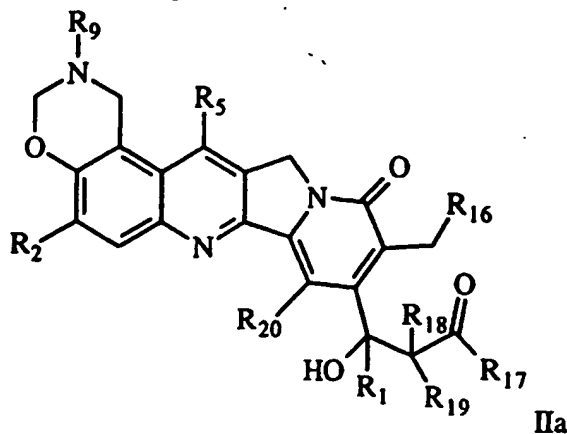
dans laquelle R_3 est un radical hydroxyle, R_4 est H, et R_1 , R_2 , R_5 , R_{18} , R_{19} et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus pour obtenir un composé β -hydroxylactonique de formule générale Ia



dans laquelle R_1 , R_2 , R_5 , R_9 , R_{18} , R_{19} et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus.

Ce procédé consiste à chauffer à une température de 30°C à 80°C durant un temps allant de 0,5 à 5 heures le produit de départ en présence d'une amine primaire telle que la benzylamine, de formaldéhyde dans un solvant acide tel que l'acide acétique ou l'acide propionique. On peut alternativement chauffer à une température de 30°C à 80°C durant un temps allant de 0,5 à 5 heures une suspension du produit de départ dans l'acide acétique par une hexahydrotriazine tri-*N*-substituée telle que la hexahydro-1,3,5-triméthyl triazine, la 1,3,5-triéthylhexahydro triazine ou la 1,3,5-tribenzyl hexahydrotriazine.

- l'on ouvre éventuellement en milieu basique la lactone de formule générale Ia pour donner après neutralisation le composé de formule IIa



dans laquelle R_1 , R_2 , R_5 , R_9 , R_{17} , R_{18} , R_{19} et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus; R_{16} représente OR_{21} dans lequel R_{21} représente H ou un alkyl inférieur; et R_{17} représente OR_6 ou NHR_6 et R_6 représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryle ou aryle alkyle inférieur.

- l'on acyle éventuellement ledit composé de formule générale D ou Ia, de préférence avec un dérivé du radical $C(O)-A-N-R_{22}R_{23}$ comme défini ci-dessus, pour donner le composé β -hydroxylactonique de la formule générale Ib, c'est-à-dire I avec R_p différent de H (forme prodrogue de l'invention).

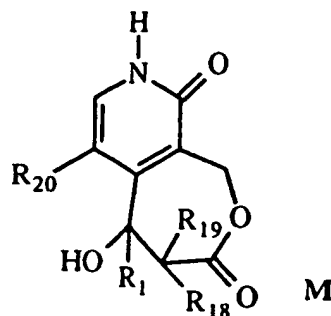
10 - de la même façon que l'on a ouvert la lactone Ia, on peut ouvrir la lactone Ib pour donner l'hydroxyacide IIb.

Dans le procédé ci-dessus, les groupes R_2 , R_3 , R_4 et R_5 peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Lors de ce procédé, la réduction
 15 du composé de formule générale A s'effectue à l'aide d'un agent réducteur dans un solvant approprié comme, par exemple, le borohydrure de sodium dans le méthanol. L'étape correspondant à la formation du composé C à partir du composé B, est mise en œuvre dans des conditions oxydantes comme, par exemple, avec le tétraacétate de plomb, l'acide périodique ou le métapériodate de sodium dans un solvant approprié comme, par
 20 exemple, l'acide acétique. Le traitement par un agent alkylant fonctionnalisé peut être mis en œuvre à l'aide d'un dérivé métallique par exemple de lithium ou de zinc, d'un ester carboxylique dans un solvant aprotique anhydre comme par exemple le tétrahydrofurane. L'étape de lactonisation qui permet d'obtenir le composé E à partir du composé D se fait généralement dans des conditions acides comme, par exemple, par traitement par l'acide
 25 trifluoroacétique ou le gaz chlorhydrique dissout dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane ou le dioxane. L'acylation du groupe hydroxyle porté par le cycle lactonique du composé E peut être effectuée par un traitement avec un acide de formule générale $HOOC(CH_2)_mNR_{22}R_{23}$ en présence d'au moins un équivalent de d'un agent activant de la fonction carboxyle tel que le dicyclohexylcarbodiimide et d'un agent de
 30 transfert d'acyl tel que la 4-diméthylaminopyridine dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou la pyridine à une température comprise entre $0^\circ C$ et $30^\circ C$. Si au moins l'un des groupements R_{22} ou R_{23} est H, ou contient au moins une fonction chimiquement incompatible avec le procédé d'acylation telle que, par exemple, une amine primaire ou secondaire, il est alors nécessaire d'avoir recours à un groupe protecteur
 35 résistant aux conditions d'acylation. Un groupe protecteur communément employé pour les amines est le *tert*-butyloxycarbonyl (BOC). La réaction d'acylation est alors effectuée tel que décrit ci-dessus, puis le groupe protecteur est clivé, par exemple par un traitement

à l'acide trifluoroacétique dans le cas du BOC, pour donner le composé de formule générale (I) ou (II). L'usage des groupes protecteurs est connu de l'homme de l'art (pour d'autres exemples, on peut se référer à Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1981).

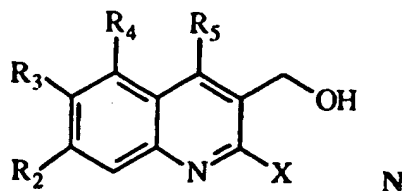
- 5 Les composés de formule D sont préparés comme suit :

- l'on couple un composé de formule générale M

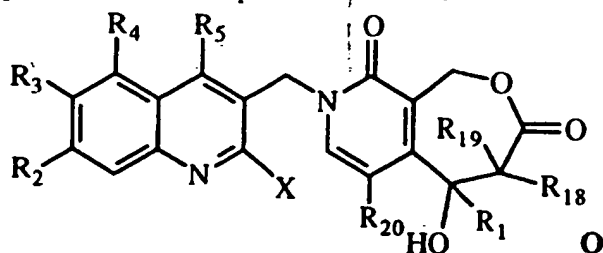


dans laquelle R₁, R₁₈ et R₁₉ ont la signification indiquée ci-dessus et R₂₀ représente l'hydrogène ou un atome d'halogène, avec un 2-halo-3-quinoléine-méthanol de formule générale N

10



dans laquelle R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la signification indiquée ci-dessus et X représente un atome d'halogène, pour donner le composé de formule O



- 15 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₈, R₁₉, R₂₀ et X ont la signification indiquée ci-dessus ;

- puis l'on cyclise le composé de formule générale O pour obtenir le composé de formule générale D telle que définie ci-dessus.

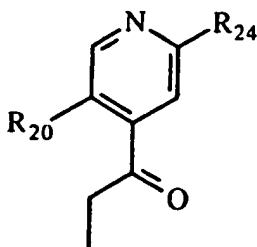
Dans le procédé ci-dessus, les groupes R₁, R₂, R₃ et R₄ peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). La formation du composé O à partir des composés de formule générale M et N s'effectue par un traitement connu de l'homme de l'art sous le nom de réaction de Mitsunobu (se référer à Mitsunobu, O. et

20

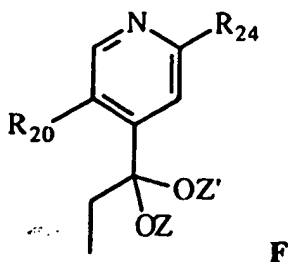
coll. *Synthesis*, p.1 (1981)). Il s'agit de déplacer la fonction hydroxyle du composé N par un nucléophile tel que le composé M, ou un dérivé déprotoné de ce dernier, par un traitement avec une phosphine, par exemple la triphénylphosphine, et un dérivé azodicarboxylate, par exemple l'azodicarboxylate de diéthyle, dans un solvant aprotique tel que, par exemple, le tétrahydrofurane ou le *N,N*-diméthylformamide. La cyclisation du composé O s'effectue de préférence en présence d'un catalyseur palladié (par exemple le diacétate de palladium) dans des conditions basiques (fournies par exemple par un acétate alcalin éventuellement combiné à un agent de transfert de phase tel que par exemple le bromure de tétrabutylammonium), dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile ou le *N,N*-diméthylformamide, à une température comprise entre 50° C et 120° C (R. Grigg et coll., *Tetrahedron* 46, page 4003 (1990)).

Les composés de formule générale M peuvent être préparés selon un procédé caractérisé en ce que

- l'on protège le carbonyle d'une pyridine de formule générale



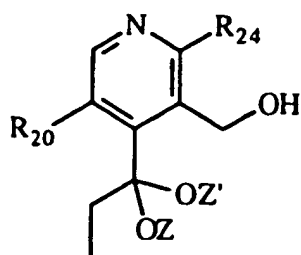
dans laquelle R_1 et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus et R_{24} représente un atome d'halogène ou un alkoxy inférieur, par une fonction acétal, pour donner le composé de formule générale F



dans laquelle R_1 , R_{20} et R_{24} ont la signification indiquée ci-dessus et les groupes Z et Z' représentent, indépendamment, un alkyl inférieur ou forment ensemble une chaîne hydrocarbonée saturée de 2 à 4 carbones;

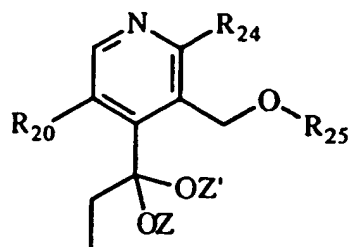
- l'on introduit dans le composé de formule générale F une fonction hydroxyméthyle pour obtenir un composé de formule générale G

- 11 -



dans laquelle R_1 , R_{20} , R_{24} , Z et Z' ont la signification indiquée ci-dessus,

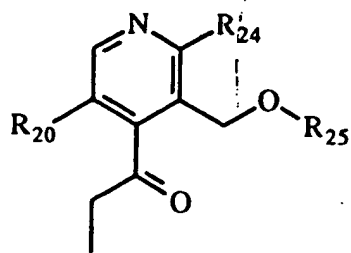
- puis l'on protège la fonction alcoolique du composé de formule générale G pour donner un composé de formule générale H



5

dans laquelle R_1 , R_{20} , R_{24} , Z et Z' ont la signification indiquée ci-dessus et R_{25} représente un groupe protecteur de la fonction alcool,

- l'on déprotège l'acétal du composé de formule générale H pour donner le composé de formule générale I'



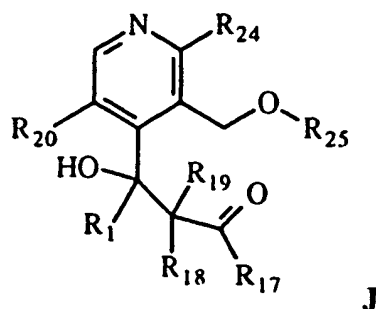
10

I'

dans laquelle R_1 , R_{20} , R_{24} et R_{25} ont la signification indiquée ci-dessus,

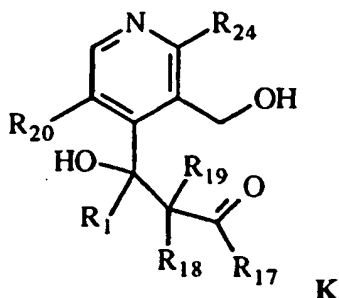
- l'on traite par un agent alkylant fonctionnalisé le composé de formule I' pour donner un β -hydroxyester de formule générale J

- 12 -



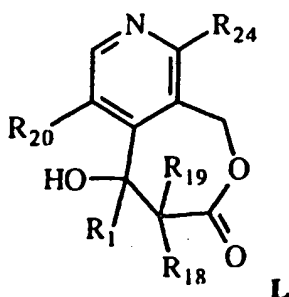
dans laquelle R_1 , R_{20} , R_{24} et R_{25} ont la signification indiquée ci-dessus et R_{17} , R_{18} et R_{19} sont tels que définis dans la formule générale II

- 5 - l'on clive le groupe protecteur R_{25} du composé de formule générale J, pour donner un composé de formule générale K,



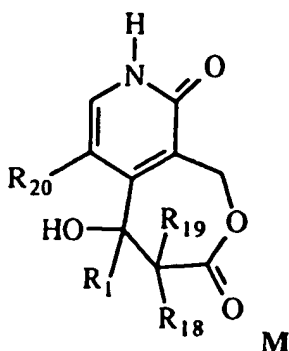
- 10 dans laquelle R_1 , R_{18} , R_{19} , R_{20} et R_{24} ont la signification indiquée ci-dessus et R_{17} représente OR_6 ou NHR_6 et R_6 représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkenyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur,

- l'on cyclise le composé de formule générale K en composé de formule générale L



dans laquelle R_1 , R_{18} , R_{19} , R_{20} et R_{24} ont la signification indiquée ci-dessus, et enfin

- 15 - l'on transforme le radical R_{24} du composé L en carbonyle, pour obtenir le composé de formule générale M



La fonction carbonyle d'une 4-acyl-2-halopyridine (obtenue par exemple selon Lamattina, J.L. *J. Hétérocyclic Chem.* 20, p. 553 (1983)) est protégée de préférence par une

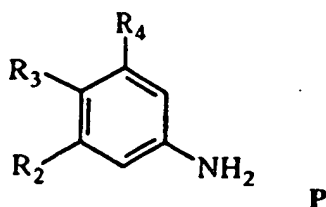
donner le composé de formule générale F. Ce dernier peut être lithié en position 3 par traitement par un aryl- ou alkyl-lithium (par exemple mésityl-lithium) dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre -100°C et 0°C . A l'intermédiaire lithié ainsi obtenu, on ajoute un électrophile formylant tel que le *N,N*-diméthylformamide, et l'aldéhyde ainsi obtenu, après hydrolyse, est traité par un

2-méthoxyéthoxy méthyle, benzyloxyméthyle, t-butyl, et benzyl (substitué ou non)), et les esters (c'est-à-dire formate, acétate et isobutyrate). Pour d'autres exemples de groupes protecteurs d'hydroxyl primaires, on peut se référer à Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 10-86 (John Wiley & Sons, 1981). La déprotection du composé de formule générale H pour donner le composé de formule générale I s'effectue dans des

(John Wiley & Sons 1981)). Le traitement du composé I' par un agent alkylant fonctionnalisé pour donner un β -hydroxyester de formule générale J, peut être réalisée à

l'aide d'un énolate de lithium ou d'un dérivé zincique d'un ester carboxylique dans un solvant aprotique anhydre, par exemple le tétrahydrofurane. Le groupe protecteur R_{25} du composé de formule générale J, est clivé pour donner un composé de formule générale K, dans des conditions de déprotection connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque R_{25} est un groupe benzyle, on peut soumettre une solution alcoolique du composé de formule générale J additionnée d'un catalyseur palladié à une atmosphère d'hydrogène sous une pression de 0,5 à 10 Bar. La cyclisation du composé de formule générale K ainsi obtenu peut être effectuée dans des conditions acides (par exemple par traitement par l'acide trifluoroacétique, ou le gaz chlorhydrique dissout dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane ou le dioxane) pour donner un cycle β -hydroxylactonique à sept chaînons tel que dans le composé de formule générale L. Les composés de formule générale L peuvent être transformés en pyridones de formule générale M, par exemple, par un traitement à l'acide chlorhydrique à chaud, ou par un traitement à l'iodure de triméthylsilyle.

- 15 Les 2-halo-3-quinoléine-méthanols de formule générale N peuvent être obtenus à partir d'acétanilides de formule générale P



- 20 dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont la signification indiquée dans les formules générales des composés I et II. Dans les procédés ci-dessous, les groupes R_2 , R_3 et R_4 peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)).

- 25 Les composés de formule N peuvent donc être obtenus selon le procédé suivant : les dites anilines de formule P sont *N*-acétylées par traitement avec un agent acétylant tel que par exemple l'anhydride acétique. Les acétanilides ainsi obtenus sont traités à une température comprise entre 50° C et 100° C, de préférence 75° C, par un réactif connu de l'homme de l'art sous le nom de réactif de Vilsmeier (obtenu par l'action de l'oxychlorure de phosphoryle sur la *N,N*-diméthylformamide à une température comprise entre 0° C et 10° C) pour donner le 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhyde correspondant (se référer, par exemple à Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.1520 (1981); Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.2509 (1981); et Nakasimhan et coll. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, p.4431 (1990)). Le chlore en position 2 des 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhydes peut être substitué par de l'iode ou du brome en chauffant le
- 30

produit dans un solvant inerte tel que l'acétonitrile en présence d'un sel d'iode ou de brome (par exemple l'iodure de sodium ou le tétrabutylammonium bromure). Une trace d'acide tel que l'acide chlorhydrique concentré peut être nécessaire pour catalyser cette transformation. Les 2-halo-3-quinoléinecarbaldéhydes sont facilement réduits en 2-halo-3-quinoléineméthanol correspondants de formule générale N, dans des conditions classiques connues de l'homme de l'art telles que le traitement dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol) par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0° C et 40° C.)

Les composés de formule N peuvent également être obtenus selon le procédé suivant : les anilines de formule générale P telles que définies ci-dessus sont acylées par réaction avec un nitrile (tel que le chloroacétonitrile ou le propionitrile) en présence de trichlorure de bore et d'un autre acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium, le tétrachlorure de titane ou le chlorure de diéthylaluminium dans un solvant aprotique ou un mélange de solvant aprotique, suivie d'une hydrolyse (cf. Sugawara, T. et coll. *J. Am. Chem. Soc.* 100, p. 4842 (1978)). L'intermédiaire ainsi obtenu est ensuite traité par le chlorure d'éthylmalonyl dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile en présence d'une base telle que la triéthylamine, puis traité par un alcoolate alcalin, par exemple le méthylate de sodium dans le méthanol, pour donner un 2-hydroxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle substitué en position 4. Ce dernier est transformé en 2-chloro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle par un traitement avec de l'oxychlorure de phosphoryle. Lorsque la position 4 de la quinoléine porte un groupe chlorométhyle, on peut effectuer une substitution nucléophile par traitement avec une amine secondaire telle que par exemple la diméthylamine, la N-méthylpipérazine, la morpholine ou la pipéridine. Le 2-chloro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle est ensuite réduit par l'hydrure de diisobutylaluminium dans un solvant aprotique que le dichlorométhane pour donner le 2-chloro-3-quinoléineméthanol de formule générale N. Des analogues des composés intermédiaires (N) ont été décrits dans la littérature et en particulier dans la demande PCT 95/05427.

Certains composés de l'invention peuvent être préparés sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables selon les méthodes usuelles. Des sels acceptables comprennent, à titre d'exemple et de façon non limitative, des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, salicylate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ d'application de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de

sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que les composés de la présente invention ont une activité
5 inhibitrice de la topoisomérase I et/ou II et une activité anti-tumorale. L'état de la technique suggère que les composés de l'invention présentent une activité anti-parasitique et/ou anti-virale. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques.

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés
10 pharmacologiques des composés de l'invention.

Les composés peuvent inhiber la topoisomérase, par exemple de type I et/ou II, chez un patient, par exemple un mammifère tel que l'homme, par administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou (II).

Les composés de l'invention possèdent également une activité anti-tumorale. Ils peuvent
15 être utilisés pour le traitement des tumeurs, par exemple des tumeurs exprimant une topoisomérase, chez un patient par administration à ce dernier d'une quantité
- thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou (II). Des exemples de tumeurs ou de cancers comprennent les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du
20 sein, du cervix uteri, du corpus endométrium, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les myélomes multiples et autres.

25 Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des infections parasitiques par l'inhibition des hémoflagellates (par exemple dans la trypanosomie ou les infections leishmaniose) ou par inhibition de la plasmodie (comme par exemple dans la malaria), mais aussi le traitement des infections ou maladies virales.

Ces propriétés rendent les produits de formule (I) ou (II) aptes à une utilisation
30 pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I) ou (II) telles que définies ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ou (II), ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable suivant le mode d'administration choisie (par exemple orale, intraveineuse, intrapéritonéales, intramusculaires, trans-dermique ou sous-cutanée). La composition pharmaceutique (par exemple thérapeutique) peut être sous forme solide, liquide, de liposome ou de micelles lipidiques.

La composition pharmaceutique peut être sous forme solide comme, par exemple, les poudres, pilules, granules, comprimés, liposomes, gélules ou suppositoires. La pilule, le comprimé ou la gélule peuvent être revêtus d'une substance capable de protéger la composition de l'action de l'acide gastrique ou des enzymes dans l'estomac du sujet pendant une période de temps suffisante pour permettre à cette composition de passer non digérée dans l'intestin grêle de ce dernier. Le composé peut aussi être administré localement, par exemple à l'emplacement même de la tumeur. Le composé peut aussi être administré selon le processus de la libération prolongée (par exemple une composition à libération prolongée ou une pompe d'infusion). Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le carbonate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire. Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent donc également se présenter sous forme liquide comme, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou une formulation à libération prolongée. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols tel que le polyéthylène glycol, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) ou (II) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments destinés à inhiber la topoisomérase, et plus particulièrement la topoisomérase de type I ou de type II, de médicaments destinés à traiter les tumeurs, de médicaments destinés à traiter les infections parasitiques, ainsi que de médicaments destinés à traiter des infections ou maladies virales.

La dose d'un composé selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnés
5 ici sont incorporés par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE :

Préparation 1 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-
10 indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

1.a. 4-éthyl-3,4-dihydroxy-1*H*-pyrano [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]
quinoléine-14 (4*H*,12*H*)-one

On ajoute par portions du borohydrure de sodium (14 g, 370 mmol) à une suspension de (*S*)-(+)-camptothécine (14 g, 40 mmol, que l'on peut obtenir de différentes sources
15 commerciales telles que Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)), dans le méthanol (750 ml) et on chauffe doucement le mélange résultant jusqu'à 55° C afin d'obtenir une solution limpide que l'on agite ensuite pendant 16 heures à la température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, le résidu est repris dans l'eau (250 ml), neutralisé par addition d'acide acétique (21 ml) et laissé au repos 2 heures à
20 4° C. La suspension résultante est filtrée et lavée successivement avec de l'eau froide, de l'acétone et du diéthyl éther, ce qui permet d'obtenir après séchage sous pression réduite le composé recherché sous forme d'un solide blanc, p.f. 280° C.

1.b. 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-
9 (11*H*)-one

On ajoute goutte à goutte une solution de métapériodate de sodium (14 g, 65 mmol) dans l'eau (140 ml) à une suspension de 4-éthyl-3,4-dihydroxy-1*H*-pyrano [3', 4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-14 (4*H*,12*H*)-one (13,4 g, 38 mmol) dans de l'acide acétique glacial (720 ml) et on agite la solution résultante pendant une heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un mélange glace/eau
25 (650 ml) et la suspension résultante est agitée pendant une demi-heure puis filtrée et lavée successivement avec de l'eau, de l'alcool isopropylique et du étherdiéthylique, ce qui permet d'obtenir, après séchage sous pression réduite, le composé recherché (11,5 g)
30 sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. > 200° C (d).

1.c. β -éthyl- β -hydroxy- β -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle

Une suspension de zinc (6,5 g, 100 mmol) agitée avec un agitateur magnétique dans du diéthyléther anhydre (50 ml) sous argon, est activée, par addition goutte à goutte de
 5 chlorotriméthylsilane (0,75 ml, 5,7 mmol). On agite encore 15 minutes à température ambiante puis on chauffe à reflux. Le bain de chauffage est ensuite enlevé et du bromoacétate de *tert*-butyle (15 ml, 100 mmol) est ajouté goutte à goutte à une vitesse assurant le maintien au reflux. Le chauffage externe est remis et poursuivi pendant encore une heure. La solution étherée résultante du réactif de Reformatsky est laissée à refroidir
 10 jusqu'à la température ambiante puis transférée au moyen d'une canule dans une suspension de 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one (1,6 g, 4,7 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (40 ml) sous argon. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant une heure, puis laissé à refroidir jusqu'à la température ambiante, et la réaction est arrêtée par ajout de chlorure d'ammonium saturé
 15 (100 ml) et on extrait avec du chloroforme (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques combinés sont séchés sur sulfate de sodium, évaporés, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (1-2 % MeOH/CH₂Cl₂), ce qui permet d'obtenir 0,64 g du composé recherché (31 %) sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 146-149° C.

20 RMN-¹H (CDCl₃) : 0,93 (t, 3H) ; 1,37 (s, 9H) ; 1,99 (m, 2H) ; 2,97 (dd, 2H) ; 3,5 (se, 1H) ; 5,10 (s, 2H) ; 5,24 (s, 2H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,59 (t, 1H) ; 7,83 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ; 8,34 (s, 1H).
 RMN-C¹³ (CDCl₃) : 8,18 ; 27,90 ; 34,59 ; 45,34 ; 49,91 ; 58,55 ; 77,39 ; 82,42 ; 100,52 ; 127,67 ; 127,97 ; 128,10 ; 128,64 ; 129,44 ; 129,79 ; 130,42 ; 130,99 ;
 25 142,86 ; 148,69 ; 152,75 ; 155,16 ; 162,38 ; 172,24.
 IR (KBr) : 764 ; 1016 ; 1157 ; 1580 ; 1651 ; 1726.

1.d. 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

Du β -éthyl- β -hydroxy- β -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-
 30 7-yl) propionate de *tert*-butyle (1,45 g, 3,32 mmol) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (25 ml) et traité avec une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans le dichlorométhane (100 ml). Le mélange résultant est maintenu à -20° C pendant 16 heures. Le précipité est filtré, lavé avec du méthanol et séché sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir 662 mg (55 %) du composé recherché sous
 35 forme d'un solide jaune, p.f. > 300° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,90 (t, 3H) ; 1,20 (q, 2H) ; 3,27 (dd, 2H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,49 (dd, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,73 (t, 1H) ; 7,90 (t, 1H) ; 8,16 (t, 2H) ; 8,71 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,45 ; 36,48 ; 42,54 ; 50,68 ; 61,44 ; 73,34 ; 99,78 ; 122,71 ;
 5 127,83 ; 128,15 ; 128,75 ; 129,08 ; 130,07 ; 130,61 ; 131,81 ; 144,66 ; 148,04 ;
 152,80 ; 155,91 ; 159,26 ; 172,08.

IR (KBr) : 761 ; 1127 ; 1204 ; 1285 ; 1580 ; 1653 ; 1757.

Préparation 2 : résolution de la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

On porte à ébullition un mélange d'acide β -éthyl- β -hydroxy-(8-hydroxyméthylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9-(11*H*)-onc-7-yl)-propionique (19,5 g, 51 mmol) et de L-(-)- α -méthylbenzylamine (12,12 g, 100 mmol) dans de l'éthanol absolu (1 l), on filtre à chaud et on laisse reposer 68 h. On filtre le précipité et on lave à l'éthanol et à
 15 l'éther pour donner 9,8 g d'un solide blanc. Une analyse par chromatographie liquide à haute pression sur phase stationnaire chirale ("HPLC chirale" sur colonne Chiral-AGP (Chromtech, Stockholm, Suède) 100 x 4 mm, éluant acétonitrile 2 % dans tampon phosphate 10 mM à pH 6,9, pics éluant à 4,5 et 7,5 min) révèle deux pics intégrant respectivement pour 24 % et 76 % de la surface totale des deux pics. On reprend le
 20 solide dans de l'éthanol à 93 % (350 ml) au reflux, puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir 4,8 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 9 % et 91 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On reprend le solide dans de l'éthanol à 50 % (48 ml) au reflux puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à
 25 l'éther pour donner 2,7 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 3 % et 97 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On reprend le solide dans de l'éthanol à 50 % (22 ml) au reflux puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir 1,6 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 1 % et 99 % de la surface totale des
 30 deux pics par HPLC chirale. On traite le sel résultant, diastéréoisomériquement enrichi, repris dans de l'eau distillée (20 ml), par de l'acide acétique (0,35 ml, 6,4 mmol) pendant 15 min. On filtre le précipité obtenu, on lave à l'eau, à l'acétone et à l'éther puis on sèche sous vide à 80° C pour obtenir 1,1 g d'un solide blanc. On reprend ce dernier dans de l'éthanol absolu (55 ml) additionné d'acide chlorhydrique concentré (11,5 N,
 35 11 ml) pour obtenir une solution jaune qui est maintenue sous agitation à température ambiante 68 h. On filtre le précipité ainsi obtenu et on lave à l'eau, à l'éthanol et à l'éther, puis on sèche sous vide à 80° C pour obtenir 770 mg de 5-éthyl-4,5-dihydro-

5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione énantiomériquement enrichie. Une analyse par HPLC chirale (colonne Chiral-AGP, éluée par un gradient de 2 à 5 % d'acétonitrile dans tampon phosphate 10 mM à pH 6,9, pics éluant à 15 et 20 min) révèle un excès énantiomérique de 98 %. On reprend la procédure décrite ci-dessus en remplaçant la L-(-)- α -méthylbenzylamine par la D-(+)- α -méthylbenzylamine. On obtient ainsi l'autre énantiomère du 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione.

Préparation 3 : 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

Ce composé est préparé d'une manière analogue à l'exemple 1, excepté que dans l'étape 1.a., la 7-éthyl camptothécine (Sawada et ses collaborateurs, Chem. Pharm. Bull. 39:2574 (1991)) est utilisée à la place de la camptothécine. On obtient le composé recherché sous la forme d'un solide jaune vif, p.f. > 270° C.

15 RMN-¹H (DMSO) : 0,92 (t, 3H) ; 1,39 (t, 3H) ; 1,93 (q, 2H) ; 3,08 (d, 2H) ; 3,25 (q, 2H) ; 3,51 (d, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 5,52 (dd, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,76 (t, 1H) ; 7,89 (t, 1H) ; 8,18 (d, 1H) ; 8,32 (d, 1H).
 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,46 ; 14,15 ; 22,42 ; 36,50 ; 42,54 ; 49,95 ; 61,45 ; 73,35 ; 99,68 ; 122,61 ; 124,27 ; 126,76 ; 127,70 ; 128,27 ; 129,92 ; 130,18 ; 145,17 ;
 20 145,82 ; 148,57 ; 152,15 ; 155,89 ; 159,26 ; 172,08.

Préparation 4 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

4.a. 2-éthyl-2-(2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane

25 On distille de l'eau de manière azéotropique (une nuit entière) avec un appareil Dean Stark à partir d'un mélange de 2-chloro-4-propionylpyridine (10 g, 59 mmol) obtenue comme dans Lamattina, J.L. *J. Hétérocyclic Chem.* 20, p. 553 (1983)), d'éthylène glycol (20 ml) et d'acide *p*-toluènesulfonique (250 mg) dans le toluène (150 ml). Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite, l'acide est neutralisé avec du bicarbonate de sodium aqueux saturé (100 ml) et le produit est extrait à l'éther. Les extraits étherés
 30 combinés sont lavés avec de la saumure, séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne 13,3 g (96 %) de produit brut protégé par le groupe carbonyle qui est porté au reflux avec 3 équivalents de méthoxyde de sodium dans l'acétonitrile jusqu'à la fin de la réaction (contrôle par chromatographie sur couche mince : SiO₂, oxyde de *tert*-butyle

méthyle / hexane (TBMO/HX) 50/50). La solution d'acétonitrile est ensuite filtrée et évaporée. Le résidu est repris dans l'éther, lavé avec de l'eau et de la saumure, séché sur sulfate de sodium et évaporé, ce qui donne une huile marron qui est distillée (70-75° C, 0,04 mbar) ; on récupère 10,7 g (rendement global 81 %) de produit (F) sous forme
5 d'une huile limpide.

4.b. 2-éthyl-2-(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane

On ajoute goutte à goutte au moyen d'une canule du *tert*-butyllithium (1,7 M dans le pentane, 100 ml, 170 mmol) à une solution de bromomésitylène (13 ml, 85 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (300 ml) à -78° C et sous argon. Le précipité blanc
10 résultant est agité à -78° C pendant une heure puis du 2-éthyl-2-(2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (10 g, 44,8 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité 15 minutes à -78° C, une heure à 0° C et une heure à la température ambiante. Après un nouveau refroidissement à -78° C, de la N,N-diméthylformamide anhydre (100 mmol) est ajoutée et le mélange réactionnel est laissé se réchauffer jusqu'à la température
15 ambiante puis est agité pendant 16 heures, après quoi une analyse par chromatographie sur couche mince (SiO₂, TBMO/HX:50/50) fait apparaître la consommation complète du produit de départ. La réaction est arrêtée avec du chlorure d'ammonium saturé et le mélange réactionnel extrait avec du diéthyl éther (200 ml, 50 ml, 50 ml). Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne une huile jaune qui
20 est purifiée par chromatographie sur colonne (SiO₂, TBMO/HX: 0/100 à 5/95 pour éluer les dérivés mésitylène puis 20/80 à 50/50 pour éluer le produit) pour obtenir l'aldéhyde intermédiaire (7 g). L'aldéhyde est dissous dans le méthanol (100 ml) et traité avec du borohydrure de sodium (5 g, 132 mmol) et le mélange résultant est agité jusqu'à consommation complète de l'aldéhyde intermédiaire (environ 1 heure) avec contrôle
25 analytique par chromatographie sur couche mince. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu est repris dans l'éther, lavé avec de l'eau et de la saumure, séché, et le solvant est évaporé. La chromatographie sur colonne (SiO₂, TBMO/HX: 10/90 à 50/50) du résidu donne 7 g (rendement global 62 %) de produit (G) sous forme d'une huile jaune.

4.c. 2-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-2-éthyl- 30 1,3-dioxolane

On ajoute goutte à goutte une solution de 2-éthyl-2-(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (7 g, 30 mmol) et de chlorure de benzyle (5 ml, 45 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (50 ml) à une suspension d'hydrure de sodium (80 % dans l'huile minérale, 1,85 g, 61 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 ml) et
35 on maintient au reflux le mélange réactionnel pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est ensuite laissé à refroidir jusqu'à la température ambiante, la réaction est arrêtée avec de

l'eau (50 ml) et le mélange réactionnel concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du diéthyl éther (150 ml) et lavé avec de l'eau et de la saumure, séché et évaporé. Une purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, TBMO/HX: 5/95 à 20/80) donne le produit protégé par le benzyle (H), 9 g, (87 %) sous forme d'une huile limpide.

4.d. 1-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-propane-1-one

On traite du 2-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-2-éthyl-1,3-dioxolane (9 g, 27 mmol) avec de l'acide trifluoracétique (10 ml) et de l'eau (5 ml) à une température de bain de 120° C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et les traces résiduelles d'acides sont neutralisées par l'addition de bicarbonate de sodium aqueux saturé. L'extraction avec de l'éther suivie d'une chromatographie sur colonne (SiO₂, TBMO/HX: 10/90) donne 5,5 g (70 %) de produit (I).

4.e. β -éthyl- β -hydroxy- β -(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle

On ajoute goutte à goutte du bromoacétate de *tert*-butyle (13 ml, 80 mmol) à une suspension de zinc (5,3 g, 80 mmol activée par traitement avec HCl 6 N en 10 secondes, puis lavée successivement avec de l'eau jusqu'à pH neutre, de l'acétone et du diéthyl éther) dans le tétrahydrofurane anhydre (60 ml) au reflux. Le milieu réactionnel est maintenu au reflux pendant encore 10 minutes après que l'addition soit terminée. Ensuite, on ajoute une solution de 1-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-propane-1-one (5,8 g, 20 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (20 ml) et on agite le mélange réactionnel sous reflux pendant une heure supplémentaire. La réaction est arrêtée à 0° C avec du chlorure d'ammonium aqueux saturé (100 ml) et le mélange réactionnel extrait avec du diéthyl éther. Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne (SiO₂, TBMO/HX: 5/95 à 10/90) pour obtenir l'ester de *tert*-butyle (J) (7 g, 95 %) sous forme d'une huile limpide.

4.f. β -éthyl- β -hydroxy- β -(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle

On hydrogénolyse du β -éthyl- β -hydroxy- β -(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (1 g, 2,5 mmol) à la pression atmosphérique et à la température ambiante en utilisant 5 % de palladium sur charbon comme catalyseur (50 mg) et de l'éthanol absolu comme solvant (10 ml). Une fois la réaction terminée (6 heures), le catalyseur est séparé par filtration et le solvant est évaporé, ce qui laisse 0,7 g (90 %) de produit (K) d'une pureté suffisante pour une utilisation synthétique ultérieure.

4.g. 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-9-méthoxy-oxepino[3,4-c]pyridine-3(4H)-one

5 Du β -éthyl- β -hydroxy- β -(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (8,8 g, 28 mmol) est traité avec de l'acide trifluoracétique (30 ml) pendant 3 heures à la température ambiante. Les composants volatils sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 à 98/2), ce qui donne une huile limpide qui, après traitement avec du toluène, donne 5,9 g de produit (L) (89 %) sous forme de cristaux blancs, p.f. 97-98° C.

4.h. 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxepino[3,4-c]pyridine 3,9(4H,8H)-dione

10 On chauffe au reflux pendant 9 heures dans de l'acide chlorhydrique 1 N (20 ml) de la 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-9-méthoxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3 (4H)-one (0,5 g, 2,1 mmol). Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est encore séché par addition et évaporation du toluène, par deux fois, puis laissé une nuit
15 entière sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore. L'huile résultante est dissoute dans l'acétonitrile anhydre (5 ml) et agitée sous argon pendant 24 heures. Le précipité est filtré et séché, ce qui donne 0,23 g (49 %) d'un solide blanc (M), p.f. 118-119° C.

4.i. 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléine-méthanol

20 La procédure décrite par Meth-Cohn et ses collaborateurs, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, p. 1520 (1981) ; Meth -Cohn, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, p. 2509 (1981) est employée. De la 3,4-difluoroacétanilide (38 g, 22 mmol) est ajoutée au réactif de Vilsmeier obtenu par addition goutte à goutte d'oxychlorure de phosphoryle (103 ml, 1,1 mol) à du diméthylformamide anhydre (34 ml, 44 mmol), refroidi avec un bain
25 eau / glace et agitée pendant 0,5 heure sous atmosphère d'argon. Le mélange résultant est chauffé à 70° C pendant 16 heures. Après refroidissement à la température ambiante, le mélange réactionnel est ajouté à un mélange de glace et d'eau (400 ml) qui est maintenu sous agitation pendant 2 heures, puis filtré et lavé successivement à l'eau, à l'éthanol et à l'éther pour donner 9 g de 2-chloro-6,7-difluoroquinoléine-3-carbaldéhyde sous forme
30 d'un solide jaune, p.f. 222-224° C. Cet intermédiaire est traité avec du borohydrure de sodium (2 g, 52 mmol) dans le méthanol (400 ml) à température ambiante pendant 0,5 heure puis l'excès de réactif est détruit par addition d'acide acétique (2 ml). Le solvant est éliminé sous pression réduite, le résidu est mis en solution dans de l'acétate d'éthyle et lavé successivement au bicarbonate de sodium dilué, à l'eau et avec une solution
35 aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de

sodium, filtré et concentré. Le solide résultant est recristallisé dans le 1,2-dichloroéthane pour donner 8 g de 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléine-méthanol sous forme d'un solide beige.

**4.j. 5-éthyl-8-(2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléinéméthyl)-
1,5-dihydro-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3,9(4*H*,8*H*)-
dione**

On ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes de l'azodicarboxylate de diéthyle (570 µl, 3,6 mmol) à une solution de 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxepino[3,4-c]pyridine 3,9(4*H*,8*H*)-dione (400 mg, 1,79 mmol), du composé obtenu à l'étape précédente 4.i. (770 mg, 2,23 mmol) et de triphénylphosphine (934 mg, 3,58 mmol) dans du N,N-diméthylformamide anhydre (45 ml) et on agite le mélange résultant sous argon à la température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est dissous dans de l'éther (100 ml). La solution résultante est lavée avec de la saumure (4 x 50 ml), séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH: 99/1 à 98/2), ce qui donne 650 mg (66 %) du produit (O) sous forme d'un solide blanc, p.f. 165-167° C.

**4.k. 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-
dione**

De la 5-éthyl-8-(2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléinéméthyl)-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxepino[3,4-c]pyridine-3,9(4*H*,8*H*)-dione (600 mg, 1,1 mmol), du bromure de tétrabutyl-ammonium (352 mg, 1,1 mmol), de l'acétate de sodium (359 mg, 4,4 mmol) et de l'acétate de palladium II (98 mg, 0,43 mmol) sont dissous dans de l'acétonitrile anhydre (40 ml) et chauffés à 90° C sous argon pendant 16 heures. Après refroidissement à la température ambiante, un précipité blanc est séparé de la solution rougeâtre. Ce précipité est filtré et séché sous pression réduite. Le produit brut est mis en suspension dans l'eau, filtré et séché sous pression réduite sur du pentoxyde de phosphore, ce qui donne 250 mg du composé recherché sous forme d'un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,91 (t, 3H) ; 1,87 (m, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,51 (d, 1H) ; 4,45 (s, 4H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,47 (dd, 2H) ; 6,02 (se, 1H) ; 7,33 (s, 1H) ; 7,54 (s, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 8,43 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,43 ; 36,47 ; 42,54 ; 50,52 ; 61,43 ; 64,43 (2C) ; 73,31 ; 99,07 ; 112,27 ; 113,14 ; 122,00 ; 124,24 ; 128,18 ; 129,74 ; 144,59 ; 145,01 ; 145,33 ; 147,63 ; 150,88 ; 155,88 ; 159,23 ; 172,07.

**Préparation 5 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino
[3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-
dione**

La 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]-indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (370 mg, 0,79 mmol) est traitée par hydrogène à la pression atmosphérique et à température ambiante en utilisant du palladium à 10 % sur du charbon comme catalyseur (60 mg) et de l'acide trifluoroacétique comme solvant (15 ml). Une fois la réaction terminée (16 heures), du dichlorométhane (50 ml) et du méthanol (50 ml) sont ajoutés au mélange réactionnel, le catalyseur est filtré et les composants volatils sont évaporés sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir le composé recherché brut contenant des traces d'acide trifluoroacétique. Ces traces sont éliminées par co-distillation avec du 1,4-dioxane. On obtient le produit sous forme d'un solide orange, p.f. 150° C (d), d'une pureté suffisante pour une utilisation synthétique ultérieure.

RMN- 1H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,02 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,37 (d, 1H) ; 5,50 (d, 1H) ; 5,98 (se, 1H) ; 7,26 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 10,32 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,47 ; 36,50 ; 42,61 ; 50,57 ; 61,46 ; 73,35 ; 98,84 ; 109,02 ; 121,83 ; 123,18 ; 129,50 ; 129,85 ; 130,12 ; 130,80 ; 143,39 ; 145,10 ; 149,69 ; 155,97 ; 156,82 ; 159,30 ; 172,11.

**Préparation 6 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-
1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3-fluoro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN- 1H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 4,00 (s, 3H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 7,32 (s, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,91 (d, 1H) ; 8,58 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,43 ; 36,48 ; 42,51 ; 50,68 ; 56,60 ; 61,42 ; 73,29 ; 99,25 ; 108,68 ; 113,52 ; 122,23 ; 126,33 ; 129,99 ; 130,30 ; 143,79 ; 144,70 ; 148,42 ; 151,18 ; 153,19 ; 155,81 ; 159,20 ; 172,06.

IR (KBr) : 1259 ; 1503 ; 1602 ; 1737.

Préparation 7 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

5 Ce composé est obtenu à partir de la 3-chloro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,55 (s, 3H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,60 (s, 1H).

10 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,43 ; 20,20 ; 36,47 ; 42,49 ; 50,67 ; 61,41 ; 73,28 ; 99,87 ; 122,82 ; 126,98 ; 127,99 ; 129,60 ; 130,53 ; 131,08 ; 135,64 ; 136,56 ; 144,39 ; 147,11 ; 153,10 ; 155,85 ; 159,18 ; 172,03.

IR (KBr) : 1208 ; 1479 ; 1606 ; 1656 ; 1724.

Préparation 8 : 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-10*H*,12*H*-[1,4]dioxino [2,3-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-10,13 (15*H*)-dione

15 Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-éthylènedioxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

20 RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 8,15 (q, 1H) ; 8,25 (q, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,41 ; 36,45 ; 42,48 ; 50,68 ; 61,40 ; 73,25 ; 99,92 ; 114,44 ; 115,42 ; 115,58 ; 122,96 ; 125,52 ; 130,56 ; 131,46 ; 144,21 ; 145,25 ; 142,36 ; 153,41 ; 155,85 ; 159,15 ; 172,00.

IR (KBr) : 1266 ; 1512 ; 1581 ; 1618 ; 1751.

25 **Préparation 9 : 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-9*H*,11*H*-[1,3] dioxolo [4,5-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-9,12[14*H*]-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-méthylènedioxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide crème ; p.f. > 250° C.

30 RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 6,30 (s, 2H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,49 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,43 ; 36,49 ; 42,56 ; 50,58 ; 61,42 ; 73,31 ; 98,87 ; 102,75 ; 103,33 ; 104,92 ; 121,76 ; 125,74 ; 128,59 ; 130,33 ; 145,08 ; 146,69 ; 148,78 ; 150,19 ; 151,49 ; 155,90 ; 159,24 ; 172,08.
IR (KBr) : 1248 ; 1459 ; 1606 ; 1731.

5 **Préparation 10** : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 3-chloro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4i, 4j et 4k de la préparation 4. Solide blanc ; p.f. > 250° C.

- 10 RMN- 1H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 4,01 (s, 3H) ; 5,22 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,68 (s, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H).
RMN- C^{13} (DMSO) : 8,22 ; 36,27 ; 42,30 ; 50,48 ; 56,69 ; 61,23 ; 73,08 ; 99,16 ; 107,44 ; 122,16 ; 127,12 ; 128,12 ; 129,25 ; 130,02 ; 130,53 ; 143,29 ; 144,37 ;
15 151,12 ; 153,29 ; 155,71 ; 158,98 ; 171,84.
IR (KBr) : 1056 ; 1256 ; 1483 ; 1592 ; 1657 ; 1747.

Préparation 11 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

- 20 Ce composé est obtenu à partir de la 4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

- RMN- 1H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,95 (s, 3H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,51 (d, 2H) ; 8,07 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H).
25 RMN- C^{13} (DMSO) : 8,45 ; 36,48 ; 42,51 ; 50,64 ; 55,92 ; 61,42 ; 73,33 ; 99,01 ; 106,49 ; 122,02 ; 123,19 ; 129,59 ; 130,20 ; 130,43 ; 144,17 ; 144,94 ; 150,40 ; 155,92 ; 158,31 ; 159,26 ; 172,07.
IR (KBr) : 1251 ; 1604 ; 1655 ; 1735.

30 **Préparation 12** : 9,11-dichloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 3,5-dichloroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN- ^1H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,41 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,08 (s, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,91 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,39 ; 36,45 ; 42,51 ; 51,03 ; 61,39 ; 73,25 ; 100,62 ;
 5 123,55 ; 124,63 ; 127,60 ; 128,08 ; 128,56 ; 132,06 ; 132,19 ; 134,53 ; 143,77 ;
 148,80 ; 154,88 ; 155,82 ; 159,13 ; 171,98.

IR (KBr) : 1064 ; 1275 ; 1586 ; 1651 ; 1743.

Préparation 13 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 3-fluoro-4-méthylaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN- ^1H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,49 (s, 3H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 5,21 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,61 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,40 ; 15,14 ; 36,45 ; 42,52 ; 50,60 ; 61,41 ; 73,28 ; 99,71 ;
 112,00 ; 122,66 ; 125,38 ; 127,66 ; 129,59 ; 130,28 ; 144,49 ; 147,88 ; 152,88 ;
 155,85 ; 159,18 ; 162,25 ; 172,02.

IR (KBr) : 1054 ; 1580 ; 1651 ; 1760.

Préparation 14 : 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 4-fluoroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide blanc ; p.f. > 250° C.

RMN- ^1H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,30 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,80 (q, 1H) ; 7,99 (q, 1H) ; 8,23 (q, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,40 ; 36,46 ; 42,48 ; 50,66 ; 61,41 ; 73,31 ; 99,68 ; 111,83 ;
 122,75 ; 128,93 ; 130,93 ; 131,22 ; 131,93 ; 144,46 ; 145,27 ; 152,60 ; 155,89 ;
 159,21 ; 172,04.

IR (KBr) : 1209 ; 1589 ; 1659 ; 1739.

**Préparation 15 : 10-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-
dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 4-chloroaniline selon la méthode illustrée par les
5 étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune. p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ;
5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,89 (d,
1H) ; 8,19 (d, 1H) ; 8,29 (s, 1H) ; 8,67 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,40 ; 36,46 ; 42,47 ; 50,70 ; 61,42 ; 73,31 ; 100,00 ; 122,96 ;
10 127,31 ; 127,42 ; 128,87 ; 131,11 ; 132,12 ; 144,34 ; 146,53 ; 153,38 ; 155,88 ;
159,20 ; 172,04.

IR (KBr) : 1069 ; 1483 ; 1606 ; 1741.

**Préparation 16 : 9-chloro-5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-
oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
15 3,15(4*H*,13*H*)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 4-chloro-3-fluoroaniline selon la méthode illustrée
par les étapes 4.i., 4.j. et 4.k. de la préparation 4. Solide jaune. p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ;
5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ;
20 8,40 (d, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,38 ; 36,47 ; 42,58 ; 50,71 ; 61,40 ; 73,26 ; 99,99 ; 113,59 ;
123,09 ; 124,28 ; 127,74 ; 130,64 ; 131,31 ; 144,13 ; 145,08 ; 153,57 ; 154,13 ;
155,84 ; 156,61 ; 159,14 ; 172,00.

IR (KBr) : 1488 ; 1583 ; 1655 ; 1743.

**25 Préparation 17 : 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-
10-méthoxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]
quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

17.a. 5-fluoro-4-méthoxy-2-propionylaniline

(Ce produit est obtenu selon Sugasawa T; Toyoda T; Adachi M; Sasakura K, *J. Am.*
30 *Chem. Soc.*, 100 (1978), p4842-4852). A une solution de 3-fluoro-4-méthoxy-aniline
(20 g, 142 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (200 ml), sous atmosphère
d'argon et à 0° C, est ajouté goutte à goutte du trichlorure de bore (1M dans l'heptane,
156 ml, 156 mmol). La suspension rose ainsi obtenue est maintenue sous agitation

5 min puis sont ajoutés goutte à goutte du propionitrile (33 ml, 420 mmol) suivi de trichlorure d'aluminium (20,8 g, 156 mmol) par petites portions. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 h, refroidi à 0° C, hydrolysé en ajoutant avec précaution de l'acide chlorhydrique 2N (100 ml), puis porté au reflux 45 min. Après refroidissement à 0° C, on obtient un précipité qui est filtré, lavé au dichlorométhane, puis repris dans de l'eau (300 ml). La phase aqueuse est basifiée jusqu'à pH alcalin, extraite au dichlorométhane puis à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée (MgSO₄) puis évaporée pour donner un produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, AcOEt/Hpt: 1/99 à 20/80). On obtient 15,3 g d'un solide jaune.

10 RMN-¹H (CDCl₃) : 1,20 (t, 3H) ; 2,92 (q, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 6,2 (s, 2H) ; 6,40 (d, 2H) ; 7,32 (d, 2H).
IR (KBr) : 857 ; 1148 ; 1240 ; 1561 ; 1583 ; 1662.

17.b. 4-éthyl-7-fluoro-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle

15 A une solution de 5-fluoro-4-méthoxy-2-propionylaniline (15,3 g, 77,5 mmol) et de triéthylamine (13,9 ml, 100 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (110 ml), sous argon et à 0° C, est ajoutée goutte à goutte une solution de chlorure d'éthylmalonyle (12,9 ml, 100 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (30 ml). On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on canule goutte à goutte et sous argon une solution d'éthylate de sodium (obtenue par 1,8 g, 78 mmol, de sodium dans 80 ml d'éthanol), puis on laisse sous agitation 12 h à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée (100 ml) et on agite deux heures, puis on filtre le précipité qui est lavé à l'eau, à l'éthanol et à l'éther. On obtient 19,4 g d'un solide blanc.

25 RMN-¹H (DMSO) : 1,25 (m, 6H) ; 2,78 (q, 2H) ; 3,92 (s, 3H) ; 4,30 (q, 2H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 11,93 (s, 1H).
IR (KBr) : 786 ; 1083 ; 1410 ; 1521 ; 1644 ; 1725.

17.c. 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle

30 On porte au reflux pendant 6 h une suspension de 4-éthyl-7-fluoro-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (19,4 g, 0,066 mol) dans du chlorure de phosphoryle (243 ml). On distille le chlorure de phosphoryle. On transvase le mélange réactionnel dans de l'eau glacée. On reprend au dichlorométhane pour solubiliser. On lave la phase organique à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On suspend

le résidu dans de l'éther et filtre du produit de départ non converti (4 g). On évapore le filtrat et purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO₂, AcOEt/Hpt: 5/95 à 20/80). On obtient 10,9 g d'un solide blanc.

RMN-¹H (DMSO) : 1,30 (t, 3H) ; 1,39 (t, 3H) ; 3,08 (q, 2H) ; 4,09 (s, 3H) ;
5 4,49 (q, 2H) ; 7,64 (d, 2H) ; 7,86 (d, 2H).

IR (KBr) : 865 ; 1016 ; 1082 ; 1190 ; 1224 ; 1253 ; 1272 ; 1508 ; 1571 ; 1732.

17.d. 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléineméthanol

Une solution de 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (10,8 g, 35 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (200 ml) est traitée goutte à goutte
10 à température ambiante sous atmosphère inerte par de l'hydruure de diisobutylaluminium (1M dans du dichlorométhane, 65 ml, 65 mmol), puis chauffée à 40° C pendant 4 h. On refroidit à 0° C, on ajoute avec précaution une solution aqueuse de sel de Rochelle à 20 % (105 ml) et du dichlorométhane (200 ml) et on maintient sous agitation pendant 1 h. On décante, on lave trois fois à l'eau, on sèche la phase organique sur sulfate de
15 magnésium et on évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, AcOEt/Hpt: 5/95 à 50/50). On obtient 6 g d'un solide blanc.

RMN-¹H (DMSO) : 1,28 (t, 3H) ; 3,25 (q, 2H) ; 4,04 (s, 3H) ; 4,77 (d, 2H) ;
5,27 (t, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,73 (d, 2H).

IR (KBr) : 840 ; 864 ; 1023 ; 1232 ; 1267 ; 1317 ; 1444 ; 1511 ; 1569.

20 17.e. 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

Le 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléineméthanol est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 4.j. de la préparation 4. Le produit de couplage
25 résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 4.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-¹H (CF₃COOD) : 1,07 (m, 3H) ; 1,62 (m, 3H) ; 2,27 (m, 2H) ; 3,44 (d, 1H) ; 3,54 (m, 2H) ; 3,91 (d, 1H) ; 4,25 (s, 3H) ; 5,60 (d, 1H) ; 5,74 (s, 2H) ; 5,98 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,16 (m, 1H) ; 8,31 (s, 1H).

30 RMN-C¹³ (CF₃COOD) : 9,03 ; 14,20 ; 26,68 ; 38,77 ; 43,98 ; 53,79 ; 58,27 ; 64,73 ; 77,93 ; 106,85 ; 109,24 ; 110,15 ; 128,99 ; 129,20 ; 131,61 ; 137,32 ; 141,23 ; 144,13 ; 154,79 ; 158,32 ; 160,25 ; 160,81 ; 179,30.

IR (KBr) : 1013 ; 1068 ; 1265 ; 1466 ; 1514 ; 1601 ; 1655 ; 1748.

Préparation 18 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-méthyl-1*H*-oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

On applique à la 2-acétylaniline la procédure décrite par les exemples 19.b., 19.c. et 19.d. pour donner du 2-chloro-4-méthyl-3-quinoléineméthanol. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 4.j. de la préparation 4. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 4.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN ¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,78 (s, 3H) ; 2,80 (d, 1H) ; 3,55 (d, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,42 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,75 (t, 1H) ; 7,88 (t, 1H) ; 8,13 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,23 ; 36,26 ; 42,36 ; 62,00 ; 73,11 ; 78,65 ; 79,13 ; 79,25 ; 99,52 ; 122,36 ; 124,30 ; 127,67 ; 129,54 ; 129,55 ; 129,56 ; 140,11 ; 145,06 ; 148,07 ; 152,00 ; 155,79 ; 159,09 ; 171,89.

IR (KBr) : 1649 ; 1751 ; 3404.

Préparation 19 : 10-benzyloxy-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

On applique au 3-fluoro-4-methoxy-acétanilide la procédure exemplifiée dans l'étape 4.i. pour obtenir le 2-chloro-7-fluoro-6-methoxy-quinoléine-3-carbaldéhyde que l'on traite par un excès de tribromure de bore dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 24 heures. On obtient du 2-chloro-7-fluoro-6-hydroxy-quinoléine-3-carbaldéhyde, qui est O-benzylé dans le diméthylformamide en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium pour donner du 6-benzyloxy-2-chloro-7-fluoro-quinoléine-3-carbaldéhyde qui est réduit par du borohydrure de sodium dans le méthanol pour donner le quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 4.j. de la préparation 4. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 4.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,4-7,6 (m, 5H) ; 7,88 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,56 (s, 1H).

Préparation 20 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

On traite le composé de la préparation 19 (0,79 mmol) dissous dans de l'acide trifluoroacétique (15 ml) avec de l'hydrogène en utilisant du palladium à 10 % sur charbon (60 mg). On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,56 (s, 1H).

Les préparations ci-dessus serviront de base pour l'illustration de l'invention par les exemples qui suivent.

EXEMPLE 1 :

5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxoéthoxy)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

a. 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-(*t*-butyloxycarbonyl-amino)-1-oxoéthoxy)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione, chlorhydrate

Un mélange de 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione (200 mg, 0,526 mmol, obtenu selon la préparation 4), de *N*-Boc-glycine (185 mg, 1,051 mmol) et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (20 mg) dans de la pyridine anhydre (10 ml) est traité à 0° C et sous argon par du dicyclohexylcarbodiimide (239 mg, 1,16 mmol), puis agité à température ambiante pendant 48 heures. Les volatiles sont chassés sous vide et le résidu est chromatographié (SiO₂, 1 % méthanol dans le chloroforme) pour donner l'intermédiaire désiré (40 mg, 14 %), un solide jaune.

RMN-¹H (CDCl₃) : 1,20 (t, 3H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,40-1,70 (m, 2H) ; 3,10 (d, 1H) ; 4,00 (d, 2H) ; 4,30 (d, 1H) ; 5,00 (t, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 5,30-5,90 (dd, 2H) ; 7,20 (s, 1H) ; 7,50-8,10 (m, 2H) ; 8,30 (s, 1H).

- b. **5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxoéthoxy)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione, chlorhydrate**

5 A l'intermédiaire obtenu ci-dessus (40 mg, 0,072 mmol) en solution dans du dichlorométhane (10 ml) et maintenu à 0° C est ajouté goutte à goutte du dioxane saturé en chlorure d'hydrogène (8 ml). La suspension jaune ainsi formée est maintenue sous agitation pendant 2 heures, puis les volatiles sont chassés sous vide. Le résidu, repris dans de l'eau (5 ml), est lavé au dichlorométhane (3 x 30 ml). La phase aqueuse est congelée et lyophilisée pour donner le sel attendu, un solide jaune hygroscopique
10 (20 mg, 50 %).

RMN-¹H (CDCl₃) : 1,00 (t, 3H) ; 2,15 (m, 1H) ; 2,30 (m, 1H) ; 3,60 (d, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 4,15 (s, 2H) ; 5,10 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,70 (d, 2H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 8,50 (s, 1H).

EXEMPLE 2 :

- 15 **5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxopropoxy)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique le procédé de l'exemple 1 à la 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino[3',4':6,7] indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione en utilisant la *N*-Boc-*b*-alanine au lieu de la *N*-Boc-glycine, puis on clive le Boc protecteur
20 de l'intermédiaire ainsi obtenu par un traitement par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. On évapore les volatiles sous vide, on reprend le résidu dans le dichlorométhane. La solution résultante est lavée au bicarbonate dilué, séchée et évaporée. On obtient un solide jaune.

En appliquant la méthode des exemples 1 et 2 à d'autres composés, on obtient des
25 résultats analogues. On a ainsi accès à toute une classe d'analogues de la camptothécine sous forme "prodrogue".

EXEMPLE 3 :

- 1,8-diéthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-2H,10H,12H-[1,3]oxazino[5,6-f]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-10,13(15H)-dione :**
30

Une suspension de 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (84 mg obtenus selon la préparation 5) dans de l'acide acétique (2,5 ml) est traité par de la

1,3,5-triéthylhexahydrotriazine (0,5 ml). Le mélange réactionnel est agité à 70° C pendant 30 min, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éthanol, filtré et lavé à l'éther. On obtient un solide, p.f. > 275° C.

5 RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,50 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,77 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,37 (s, 2H) ; 5,00 (s, 2H) ; 5,22 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,00 (s, 1H) ; 7,34 (s, 1H) ; 7,36 (d, 1H) ; 7,93 (d, 1H) ; 8,53 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,46 ; 13,48 ; 36,46 ; 42,49 ; 45,49 ; 46,44 ; 50,75 ; 61,43 ; 73,33 ; 82,06 ; 99,02 ; 112,90 ; 122,00 ; 122,98 ; 125,42 ; 127,04 ; 129,04 ; 130,20 ; 144,09 ; 144,97 ; 149,87 ; 152,92 ; 155,98 ; 172,07.

10 IR (KBr) : 1045 ; 1215 ; 1502 ; 1604 ; 1657 ; 1722.

EXEMPLE 4 :

8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-méthyl-2*H*,10*H*,12*H*-

[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-

10,13(15*H*)-dione :

15 Une suspension de 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (200 mg obtenus selon la préparation 5) dans de l'acide acétique (5 ml) est traité par de la hexahydro-
1,3,5-triméthyltriazine (110mg). Le mélange réactionnel est agité à 70° C pendant 30 min, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éthanol, filtré et lavé à l'éther.
20 On obtient un solide, p.f. > 275° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,04 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,33 (s, 2H) ; 4,93 (s, 2H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,01 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,38 (d, 1H) ; 7,94 (d, 1H) ; 8,49 (s, 1H).

25 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,46 ; 36,43 ; 37,85 ; 42,55 ; 48,68 ; 50,79 ; 61,43 ; 73,35 ; 83,82 ; 99,04 ; 112,49 ; 122,04 ; 123,00 ; 125,46 ; 127,14 ; 129,07 ; 130,27 ; 144,99 ; 149,95 ; 152,46 ; 155,99 ; 172,09.

IR (KBr) : 1047 ; 1058 ; 1219 ; 1246 ; 1295 ; 1439 ; 1504 ; 1604 ; 1655 ; 1735.

EXEMPLE 5 :

8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-benzyl-2*H*,10*H*,12*H*-

30 [1,3]oxazino[5,6-*f*]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-

10,13(15*H*)-dione :

Une suspension de 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (200 mg obtenus selon la préparation 5) dans de l'acide acétique (5 ml) est traitée par de la
35 1,3,5-tribenzylhexahydrotriazine (285 mg). Le mélange réactionnel est agité à 70° C

pendant 30 min, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éthanol, filtré et lavé à l'éther. On obtient un solide, p.f. > 275° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 3,96 (s, 2H) ; 4,33 (s, 2H) ; 5,04 (s, 2H) ; 5,17 (s, 2H) ; 5,44 (dd, 2H) ; 6,01 (s, 1H) ; 7,38 (m, 6H) ; 7,42 (d, 1H) ; 7,97 (d, 1H) ; 8,42 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,42 ; 19,96 ; 36,45 ; 42,51 ; 46,36 ; 50,78 ; 55,38 ; 61,39 ; 73,31 ; 99,00 ; 112,55 ; 122,01 ; 123,08 ; 125,38 ; 127,09 ; 127,47 ; 128,70 ; 129,14 ; 130,35 ; 128,40 ; 139,19 ; 144,18 ; 149,99 ; 152,84 ; 155,92 ; 159,24 ; 172,05.

IR (KBr) : 1056 ; 1205 ; 1225 ; 1248 ; 1504 ; 1535 ; 1599 ; 1655 ; 1726.

EXEMPLE 6 :

8-éthyl-8,9-dihydro-4-fluoro-8-hydroxy-1-benzyl-2*H*,10*H*,12*H*-[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-10,13(15*H*)-dione :

Une suspension de 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (200 mg, obtenus selon la préparation 20) dans de l'acide acétique (5 ml) est traité par de la 1,3,5-tribenzylhexahydrotriazine (285 mg). Le mélange réactionnel est agité à 70° C pendant 30 min, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éthanol, filtré et lavé à l'éther. On obtient un solide, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,20 (s, 4H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,40 (s, 7H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H).

IR (KBr) : 1248 ; 1451 ; 1500 ; 1598 ; 1657 ; 1727.

Etude pharmacologique des produits de l'invention

1. Test sur l'activité de relaxation de l'ADN induite par la topoisomérase 1.

Toutes les réactions sont effectuées dans un tampon de réaction de 20 µl constitué de 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 50 mM de KCl, 0,5 mM de dithiothreitol, 10 mM de MgCl₂, 0,1 mM d'acide éthyldiamine tétraacétique (EDTA), 30 µg/ml d'albumine de sérum de bovin et 300 ng de pUC19 surenroulé (Pharmacia Biotech, Orsay, France) avec ou sans composés à tester à des concentrations définies. Tous les composés à tester sont dissous initialement dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou dans l'eau pour les composés hydrosolubles, les autres dilutions ayant été faites dans l'eau distillée. La

concentration en DMSO finale ne dépasse pas 1 % (v/v). La réaction est initiée par l'addition de topoisomérase I d'ADN de thymus de veau purifiée (Life technologies/Gibco-BRL, Paisley, Royaume-Uni) telle que la réaction soit complète en 15 minutes à 37° C. Les réactions sont arrêtées par addition de 3 µl d'un mélange contenant du sulfate de dodécyl sodium à 1 %, 20 mM d'EDTA et 500 µg/ml de protéinase K (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Après une période d'incubation supplémentaire de 30 minutes à 37° C, 2 µl d'un tampon de chargement contenant 10 mM de Na₂HPO₄, du bleu de bromophénol à 0,3 % et du Ficoll à 16 % sont ajoutés aux échantillons qui sont soumis à une électrophorèse dans des gels d'agarose à 1,2 % à 1 V/cm pendant 20 heures dans un tampon contenant 36 mM de Tris-HCl pH 7,8, 30 mM de NaH₂PO₄, 1 mM d'EDTA et 2 µg/ml de chloroquine. Les gels sont colorés avec 2 µg/ml de bromure d'éthidium, photographiés sous lumière UV à 312 nm avec une caméra charge coupled device (ccd) et l'intensité fluorescente est mesurée à l'aide d'un analyseur d'image bioProfil (Vilber Lourmat, Lyon, France) en vue de déterminer le pourcentage d'ADN relaxé.

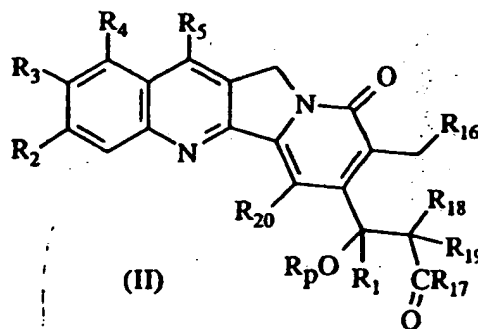
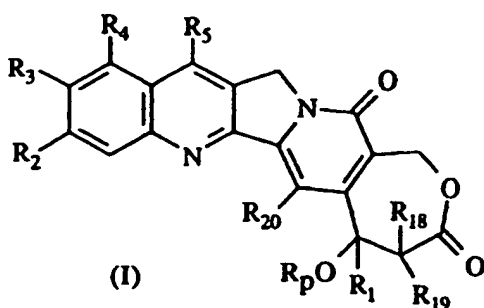
Dans chaque expérimentation, de l'ADN plasmidique surenroulé est incubé seul ou avec la topoisomérase I. La réaction est complète en l'espace de 15 minutes. Pour chaque composé à tester ou témoin (on appelle témoin le véhicule seul), l'ADN plasmidique surenroulé est incubé en présence de la concentration maximale choisie pour l'expérience du composé à tester ou du témoin sans enzyme ou bien en présence du composé à tester, à des concentrations allant de 1 µM à 200 µM ou du témoin et en présence d'enzymes. Comme il est indiqué dans le Tableau I, les exemples 3 à 6 inhibent l'activité de relaxation favorisée par la topoisomérase I d'une manière dépendant de la concentration.

TABLEAU I

	Concentration micromolaire			
	10	50	100	200
Exemples				
Camptothécine	88,7	62,4	52,9	46,9
3	79,7	46,9	33,5	23,2
4	86,2	32,7	35,1	32,1
5	56,2	30,4	28,0	24,2
6	55,6	39,9	38,9	30,0

REVENDICATIONS

1. Un analogue de la camptothécine pour lequel l'hydroxy lactone de la camptothécine est une β -hydroxy lactone ou le β -hydroxy acide correspondant résultant de l'ouverture de cette lactone, caractérisé en ce que ledit analogue comporte un cycle oxazine éventuellement substitué, greffé en positions 10 et 11 sur le cycle A.
2. Un analogue de la camptothécine caractérisé en ce que l'hydroxy lactone de la camptothécine est remplacée par une β -hydroxy lactone protégée par un groupe facilement clivable ou le β -hydroxy acide correspondant dont la fonction hydroxy est protégée par un groupe facilement clivable et qui résulte de l'ouverture de cette lactone.
3. Un composé caractérisé en ce que ledit composé est de formule (I) ou de formule (II).



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

- R_1 représente un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyl inférieur, un haloalkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur ;
- R_2, R_3 et R_4 représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkényle inférieur, cyano, cyano alkyle inférieur, nitro, nitro alkyle inférieur, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur, $(CH_2)_mNR_6R_7$, $(CH_2)_mOR_6$, $(CH_2)_mSR_6$, $(CH_2)_mCO_2R_6$, $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $O(CH_2)_mNR_6R_7$, $OC(O)NR_6R_7$, $OC(O)(CH_2)_mCO_2R_6$, ou $(CH_2)_n[N=X]$, $OC(O)[N=X]$, $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$ (dans lequel $[N=X]$, dans cette invention,

représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons avec l'atome d'azote N, qui est un membre du groupe hétérocyclique, et X représente les membres restants, nécessaires pour compléter le groupe hétérocyclique, sélectionnés parmi le groupe constitué de O, S, CH₂, CH, N, NR₉ et COR₁₀, aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, substitué une à quatre fois sur le groupe aryle ou l'hétérocycle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkylamino inférieur, haloalkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur) ou bien R₃ et R₄ forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle les éléments de la chaîne sont sélectionnés parmi le groupe constitué de CH, CH₂, O, S, N ou NR₉ ;

R₅ représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, alkyle inférieur sulphonyl alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro, (CH₂)_mC(O)R₈, (CH₂)_mNR₆C(O)R₈, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mN(CH₃)(CH₂)_nNR₆R₇, (CH₂)_mOC(O)R₈, (CH₂)_mOC(O)NR₆R₇, (CH₂)_mS(O)_qR₁₁, (CH₂)_mP(O)R₁₂R₁₃, (CH₂)₂P(S)R₁₂R₁₃, ou (CH₂)_n[N=X], OC(O)[N=X], (CH₂)_mOC(O)[N=X], aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire une à quatre fois sur le groupe aryle ou hétéroaryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur,

R₆ et R₇ représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur,

R₈ représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un

alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;

- 5 R_9 représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle, ou aryle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 10 R_{10} représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryle, ou aryle substitué (c'est-à-dire, présentant un à quatre substituants sur le groupe aryle) par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- 15 R_{11} représente un alkyle inférieur, aryle, $(CH_2)_mOR_{14}$, $(CH_2)_mSR_{14}$, $(CH_2)_2NR_{14}R_{15}$ ou $(CH_2)_m[N=X]$;
- R_{12} et R_{13} représentent, indépendamment, un alkyle inférieur, aryle, alkoxy inférieur, aryloxy ou amino;
- R_{14} et R_{15} représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur ou aryle;
- R_{16} représente H ou OR_{21} ;
- 20 R_{17} représente OR_6 ou NR_6R_7 ;
- R_{18} et R_{19} représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy;
- R_{20} représente H ou halo;
- R_{21} représente H, un alkyle inférieur, CHO ou $C(O)(CH_2)_mCH_3$;
- 25 R_p représente H ou un groupe facilement clivable choisi de préférence parmi les groupes répondant à la formule $-C(O)-A-NR_{22}R_{23}$, dans lequel A représente un radical alkylène linéaire ou ramifié et éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxy libre, estérifié ou salifié, halogène, carboxy libre, estérifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, tandis que R_{22} et R_{23} représentent, indépendamment, H, un
- 30 alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un
- 35 alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ou bien R_{22} et R_{23} forment ensemble un cycle à 5, 6 ou

7 chaînons éventuellement substitué, comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, N, S ;

m est un nombre entier compris entre 0 et 6;

n est 1 ou 2; et

5 q représente un nombre entier de 0 à 2; et [N=X] représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, X représentant la chaîne nécessaire pour compléter ledit groupe hétérocyclique et sélectionnée dans le groupe constitué de O, S, CH₂, CH, N, NR₉ et COR₁₀;

10 étant entendu que lorsque R_p est un atome d'hydrogène, R₃ et R₄ forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

4. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₁ représente le groupe éthyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

15 5. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₅ représente H, un alkyle inférieur ou (CH₂)_mNR₆R₇ ou (CH₂)_n[N=X] non substitué ou substitué par un alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

6. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R₃ et R₄ forment un cycle oxazine éventuellement substitué ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

20 7. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R_p est un groupe facilement clivable ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

25 8. Un composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R_p représente le groupe C(O)-(A₁)-N-R₂₂-R₂₃ dans lequel A₁ représente CH_{2m} ou un radical alkylène inférieur ramifié et m représente un nombre entier entre 0 et 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

9. Un composé selon la revendication 6, caractérisé en ce ledit composé est choisi parmi les composés répondant aux formules suivantes :

- 1,8-diéthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-2H,10H,12H-

30 [1,3]oxazino[5,6-f]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-10,13(15H)-dione

- 8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-méthyl-2*H*,10*H*,12*H*-
[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-10,13(15*H*)-dione
- 8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-1-benzyl-2*H*,10*H*,12*H*-
[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-10,13(15*H*)-dione
- 5 - 8-éthyl-8,9-dihydro-4-fluoro-8-hydroxy-1-benzyl-2*H*,10*H*,12*H*-
[1,3]oxazino[5,6-*f*]oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-10,13(15*H*)-dione

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

10. Un composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les composés répondant aux formules suivantes :

- 10 - 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxoéthoxy)-1*H*-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione ;
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-(2-amino-1-oxopropoxy)-1*H*-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

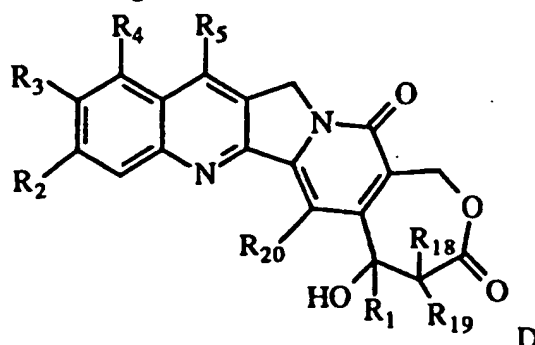
- 15 11. A titre de médicament, un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

12. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

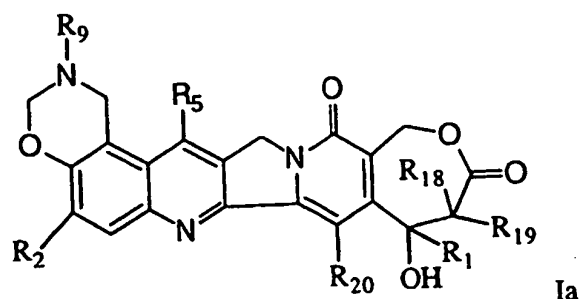
- 20 13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation de médicaments antitumoraux.

14. Procédé de préparation de composés de formule Ia correspondant aux produits de formule I dans laquelle R₃ et R₄ forment un cycle oxazine selon l'une quelconque des revendications 1, 6 ou 9, caractérisé en ce que :

- 25 - l'on traite avec une amine primaire, dans les conditions de Mannich, un composé β -hydroxylactonique de formule générale D



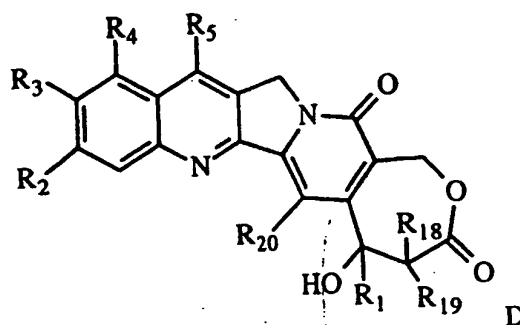
dans laquelle R_3 est un radical hydroxyle, R_4 est H, et R_1 , R_2 , R_5 , R_{18} , R_{19} et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus pour obtenir un composé β -hydroxylactonique de formule générale Ia



5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_5 , R_9 , R_{18} , R_{19} et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus.

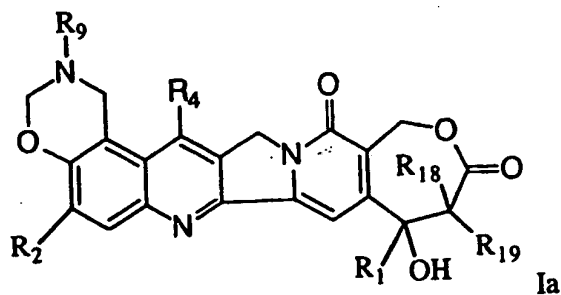
15. Procédé de préparation de composés de formule Ib correspondant aux produits de formule I dans laquelle R_p n'est pas un atome d'hydrogène, selon l'une quelconque des revendications 2 à 10, caractérisé en ce que :

- l'on acyle le composé de formule générale D



10

ou Ia

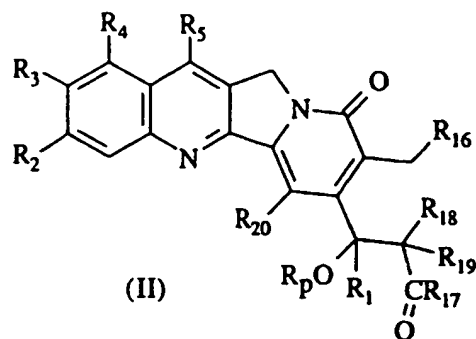


de préférence avec un dérivé du radical $C(O)-A-N-R_{22}R_{23}$ comme défini dans la revendication 3, pour donner le composé β -hydroxylactonique de formule générale I

15 avec R_p différent de H.

16. Procédé de préparation de composés de formule II selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que :

- l'on ouvre en milieu basique la lactone de formule générale I pour donner après neutralisation le composé de formule II



5

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_p ont la signification indiquée ci-dessus; R_{16} représente OR_{21} dans lequel R_{21} représente H ou un alkyl inférieur; et R_{17} représente OR_6 ou NHR_6 et R_6 représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl

10 ou aryle alkyle inférieur.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN
CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION****Référence des documents**
(avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)**Revendications du
brevet concernées**WO 97 00876 A (SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES)

* document complet *

* Document ne pouvant affecter que la nouveauté *

2-15

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT
L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL**

NEANT

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE
DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES****Référence des documents**
(avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)**Revendications du
brevet concernées**

NEANT

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

Après l'accomplissement de la procédure prévue par les textes rappelés ci-dessus, le brevet est délivré. L'Institut National de la Propriété Industrielle n'est pas habilité, sauf dans le cas d'absence **manifeste** de nouveauté, à en refuser la délivrance. La validité d'un brevet relève exclusivement de l'appréciation des tribunaux.

L'I.N.P.I. doit toutefois annexer à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention. Ce rapport porte sur les revendications figurant au brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- ☐ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Le demandeur a maintenu les revendications.
- ☒ Le demandeur a modifié les revendications.
- ☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- ☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- ☒ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- ☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.